

図1 動脈壁の厚み変化の計測例（31歳健常男性、総頸動脈）

- a : Mモード像。
- b : 心電図。
- c : 後壁内腔側の速度波形。
- d : 後壁外膜側の速度波形。
- e : 後壁の厚み変化。

図1a

図1b

図1c

図1d

図1e

IMAGE PREVIEW

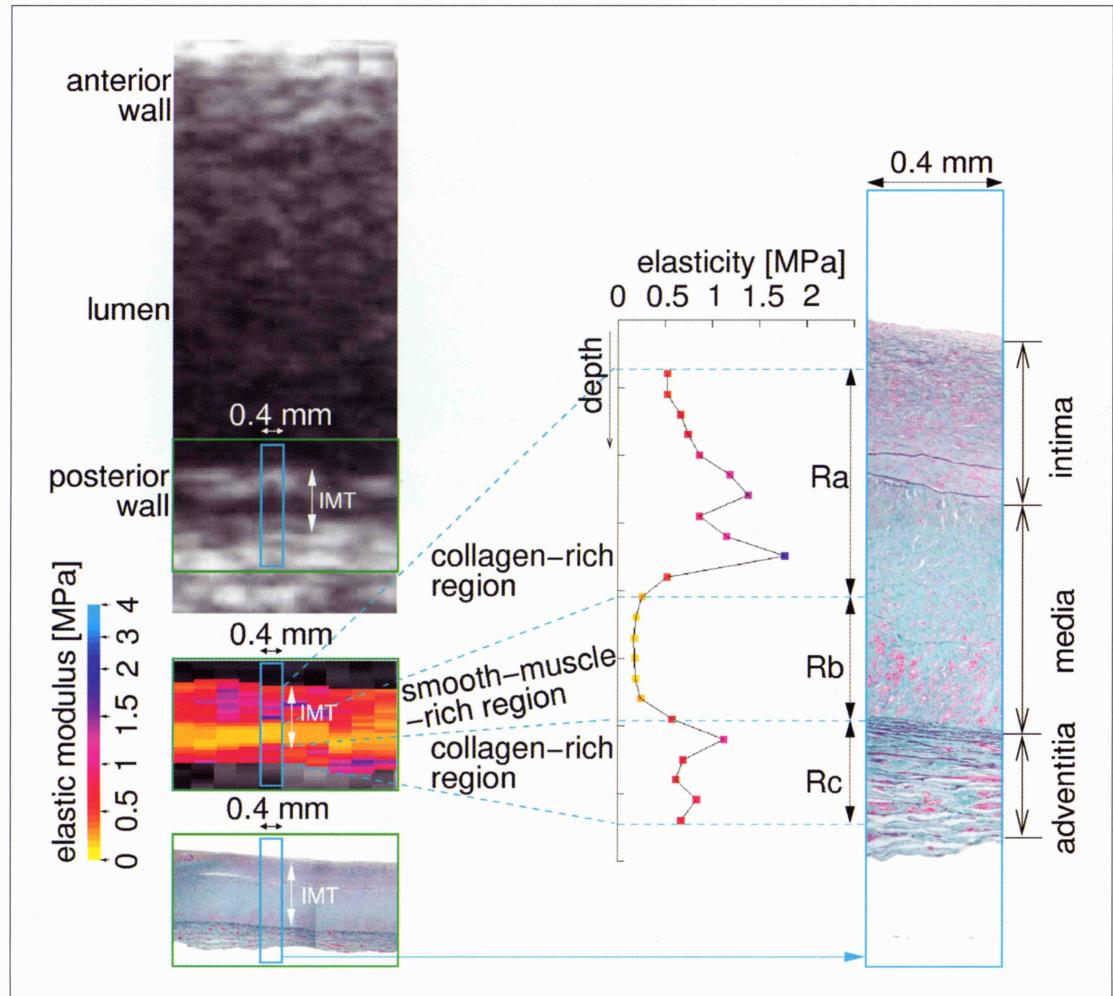


図2 弾性率断層像の *in vivo* 計測結果と病理との対応

a : 63歳男性患者の大腸動脈Bモード断層像。Bモード像の右端が下流の分岐部から20mmの位置になるよう設定した。

図2a
図2b
図2c
図2d
図2e

b : 後壁の弾性率断層像。

c : 病理組織像(エラスティカーマッソン染色)。

d : bの水色の枠で囲まれたビーム位置における弾性率の径方向分布。

e : cの水色の枠で囲まれた領域の拡大図。

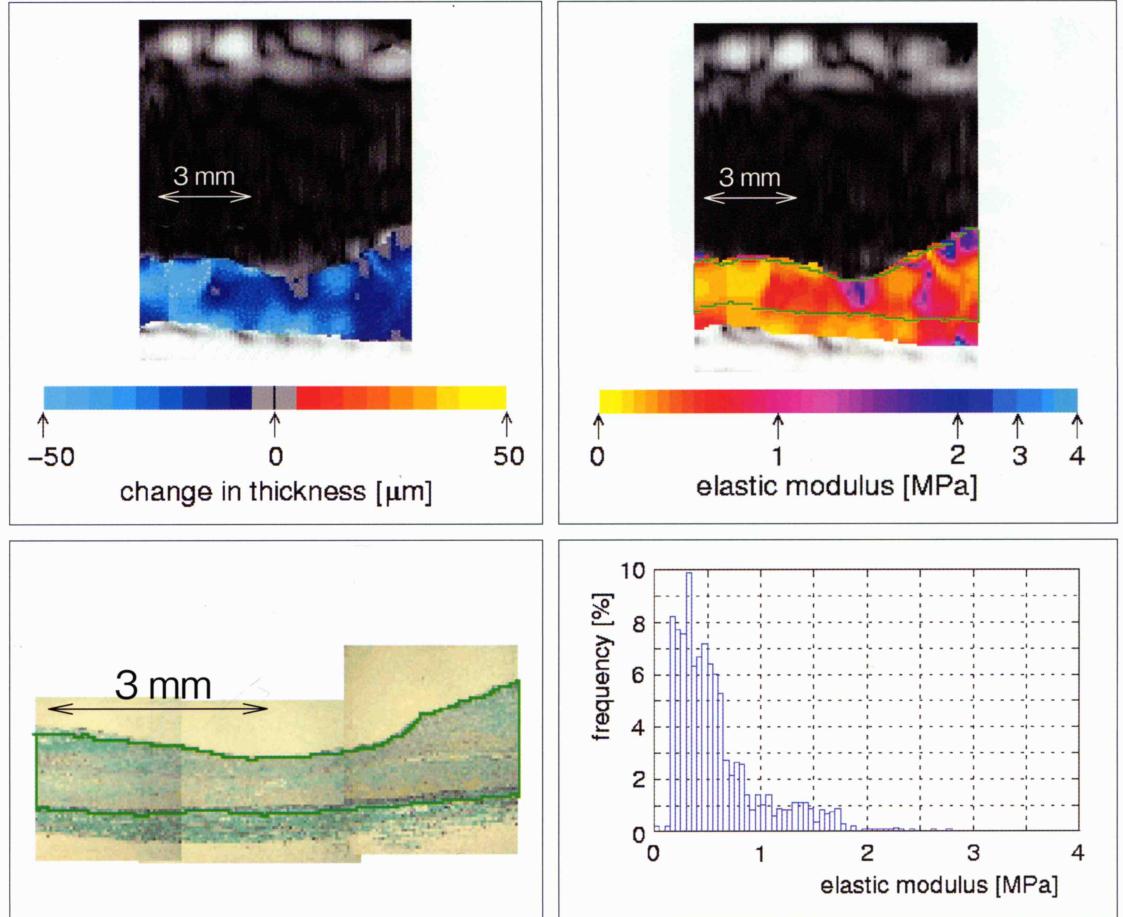


図3 *in vitro*計測の例

a : 動脈壁内局所ごとの厚み変化のイメージ。

b : 弹性率断層像。

c : 病理組織像。

d : bの緑線内の領域の弾性率ヒストグラム (この例ではcの病理組織像を参照して線維組織を同定)。

図3a | 図3b
図3c | 図3d

IMAGE PREVIEW

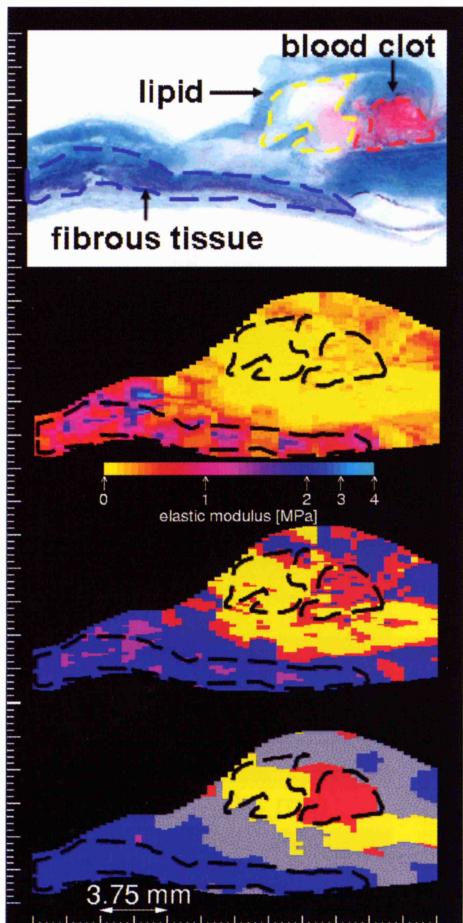


図5a
図5b
図5c
図5d

図5 電子的染色の一例

- a : 病理組織像。
- b : 弹性率断層像。
- c : 単一画素ごとの分類（黄：脂質、赤：血栓、青：線維組織、紫：石灰化組織）。
- d : 画素群の同時確率に基づく分類結果(灰色は分類不能領域)。脂質、血栓、線維組織の分類結果が病理組織像と良く対応している。

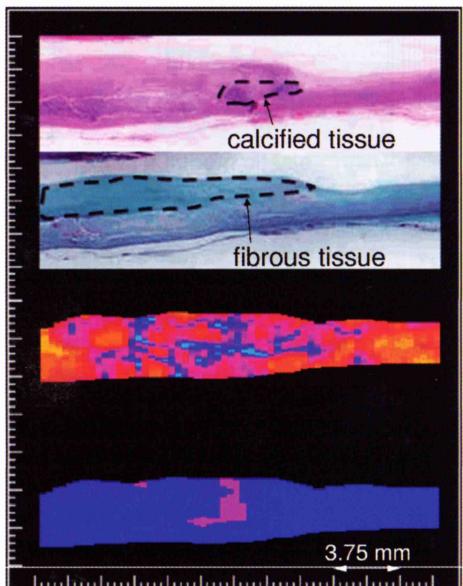


図6a
図6b
図6c
図6d

図6 電子的染色の一例

- a : 病理組織像 (ヘマトキシリノーエオシン染色)
- b : 病理組織像 (エラスティカーマッソン染色)
- c : 弹性率断層像
- d : 画素群の同時確率に基づく分類結果 (青：線維組織、紫：石灰化組織)

血管壁弹性計測

東北大学大学院工学研究科^{*1}／JR仙台病院^{*2}／仙台医療センター^{*3}

長谷川英之^{*1}／金井 浩^{*1}／市来正隆^{*2}／手塚文明^{*3}

はじめに

動脈硬化症におけるさまざまな病態は、血管壁に生じた動脈硬化性plaquesの物理的な脆弱性(易破裂性)により惹き起こされると考えられている。特に急性心筋梗塞・不安定狭心症・突然死など心血管イベントの発症は、脂質に富むplaquesの壁が破裂し、血栓が形成されることによる血管内腔の一時的な狭窄あるいは閉塞に起因すると考えられており、plaquesの易破裂性/安定性は動脈硬化の診断における重要なポイントの1つである。CTやMRI、従来の超音波断層法などはいずれも動脈壁の形状の観察が主であるが、もしplaquesの機械的特性を計測し、易破裂性を経皮的に評価できれば、心筋梗塞や脳梗塞の発症を抑制できるものと期待できる。しかし、血管の硬さ(機械的特性の1つ)として臨床の場で従来測定されてきたものは、脈波伝搬速度(PWV)^①、動脈の内径変化の計測から算出された動脈壁の弾性率やstiffness parameter^②などの、血管長軸方向や横断面円周方向での平均的弾性特性であり、動脈硬化病変の局所弾性特性を評価できる臨床応用可能な方法は開発されていなかった。これに対し、われわれが開発した「位相差トラッキング法」では、心臓・血管壁の内部数百ミクロン(超音波の波長オーダ)の厚さの層ごとの瞬時の厚み変化(1拍内での数~数十ミクロンの厚み変化)を経皮的に高精度に計測でき、壁にかかる脈圧を考慮することで、血管壁の局所弾性率を描出することがで

きる^{③~⑥}。

本稿では、位相差トラッキング法について概説するとともに、経皮的に計測できる弾性率断層像から動脈壁内の組織を同定する非侵襲組織性状診断法“電子的染色法”^⑦について述べる。

「位相差トラッキング法」の原理^{③, ④}

Bモード像やMモード像などの従来の超音波エコー法を用いて、心1拍内のミクロンオーダの血管壁の厚み変化を計測しようとしても、Bモード像などは反射超音波の振幅に基づいているため、波長以下の変化を捉えることは困難である。これに対し位相差トラッキング法では、パルス送信間隔(100~250μs)で体表から送信した超音波パルスに対する、動脈壁内部の多数の設定点からの反射波の位相変化を(受信した波形の振幅はパルス送信間隔で変わらず、位相のみが変化するという)制約付き最小二乗法を用いて高精度に検出することによって、各測定点の変位をサブミクロンオーダでトラッキングし変位計測を行う。この場合、例えば、位相変化の検出精度が1度であれば、波長の360分の1の変位まで計測できることに対応し、Bモード像など従来の超音波エコー法よりも高精度である。位相差トラッキング法による位相変化の検出精度は、0.3度(変位にして約0.2ミクロン)程度であることが基礎実験により示されている^⑤。また、最近では空間コンパウンド法^⑧を適用するなど、厚み変化の計測精度向上を図って

図1a
図1b
図1c
図1d
図1e

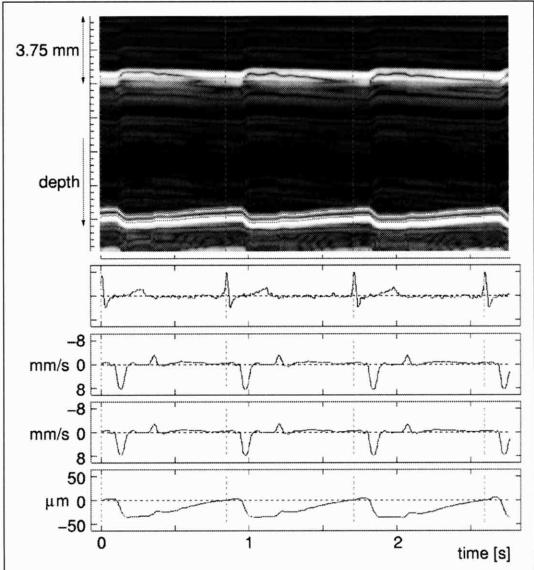


図1 動脈壁の厚み変化の計測例
(31歳健常男性、総頸動脈)
a : Mモード像。
b : 心電図。
c : 後壁内腔側の速度波形。
d : 後壁外膜側の速度波形。
e : 後壁の厚み変化。

巻頭カラー参照

いる。

得られた各点の変位波形をもとに、超音波ビームに沿った（動脈径方向の）2点間の変位の差から壁内各層（厚さ数百ミクロン）ごとの厚みの時間変化を計測できる。本計測を動脈壁に適用する際には、通常の超音波エコー装置のリニア型超音波プローブ（中心周波数7.5～10MHz）を経皮的に用いる。

弾性率イメージングの原理

血管壁厚が最も厚くなる心臓拡張期末期のタイミングでの壁厚を h_d 、心1拍内で厚みが最も薄くなる心臓収縮期での厚み変化の最大値を Δh とする ($\Delta h < 0$)。脈圧 Δp をカフを用いて上腕で同時に計測すれば、その時の血圧の範囲における血管壁の径方向弾性率 E_r は、 $E_r = \Delta p / (\Delta h / h_d)$ で与えられる。さらに、ボアソン比=0.5と弾性特性の壁内等方性を仮定し、 r_d を心臓拡張期末期での内半径とすることにより、円周方向の弾性率 E_θ を、 $E_\theta = 0.5 \times (r_d/h_d + 1) \Delta p / (\Delta h / h_d)$ と近似的に算出できる⁶。この計測をplaque内の全ての微小領域について行うため、1本の超音波ビーム上で、厚

さ0.375mmの層を最も内腔側の点に設定し、その層の厚み変化の最大値 Δh および上腕動脈でのカフによる脈圧 Δp から、円周方向弾性率 E_θ を算出する。厚さ0.375mmの層の設定点を深さ方向に75μmごとにシフトしながら、各深さにおいて円周方向弾性率 E_θ を算出することにより、深さ方向の弾性率分布が得られる。ここで、層の厚さ (= 0.375mm) は、超音波パルスの半値幅から決定した。

さらに血管軸に沿って、リニア型プローブから60本の超音波ビームをほぼ同時に送信することによって、血管軸方向18mm × 径方向9.4mmの領域に60点×125点を設定し、各設定点において上述の方法で弾性率 E_θ を算出することにより、弾性率 E_θ に関する断層像を得ることができる。弾性率断層像の深さ方向（血管の半径方向）と軸方向の空間分解能は、各々0.375mm (= 1.8波長) と0.3mmである。

厚み変化波形の計測例

図1は上から、31歳男性健常者の総頸動脈のMモード像（図1a）、心電図（図1b）、血管後壁内腔

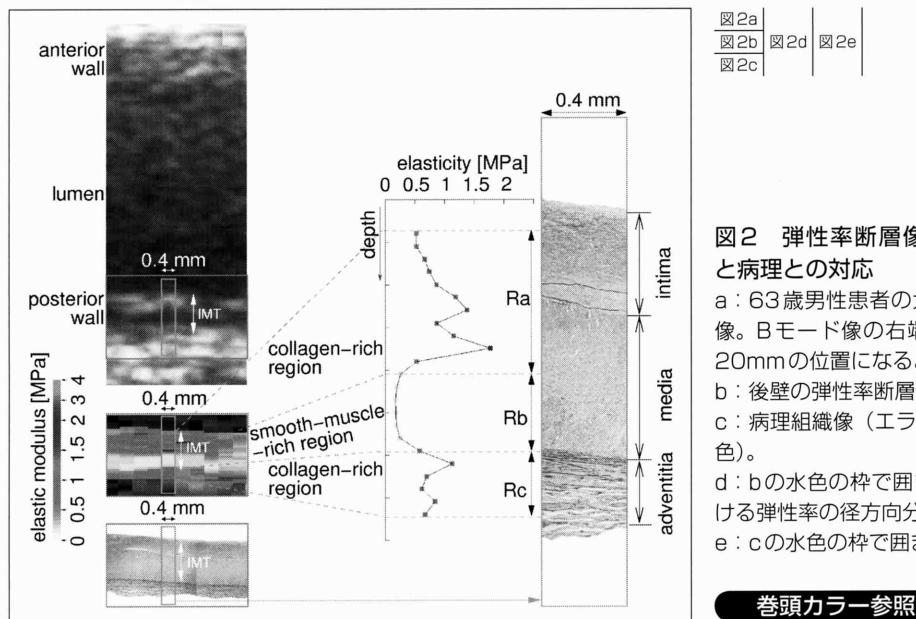


図2 弾性率断層像の*in vivo*計測結果と病理との対応

a : 63歳男性患者の大脛動脈Bモード断層像。Bモード像の右端が下流の分岐部から20mmの位置になるよう設定した。

b : 後壁の弾性率断層像。

c : 病理組織像（エラスティカーマッソン染色）。

d : bの水色の枠で囲まれたビーム位置における弾性率の径方向分布。

e : cの水色の枠で囲まれた領域の拡大図。

巻頭カラー参照

側の微小振動速度波形（図1c）、外膜側の微小振動速度波形（図1d）、血管後壁の厚さの変化 $\Delta h(t)$ （図1e）を示す。血圧の上昇により血管壁が約30μm程薄くなっているが、この3拍で分かるように非常に微小な厚み変化が再現性良く計測されている。

大腿動脈弾性率断層像の*in vivo*計測と病理との対応

被験者は63歳、男性、塞栓症によりバイパス手術の適用が予定されていた。図2aは、手術前に経皮的に撮影した大腿動脈のBモード断層像である。測定部位はバイパス術における吻合部位近傍に対応し、遠位側分岐部から図2aのBモード像右端までの距離は20mmである。

図2aに見られるように、測定部位は内中膜の肥厚が見られた。後壁に関して、本研究グループが開発した位相差トラッキング法を用いて計測した動脈壁の弾性率断層像を、図2bに示す⁹。図2bにおいて、計測した弾性率断層像が層構造を示しており、内腔側および外側の層は硬く、壁中

央部の層はそれらに比べて軟らかいことが分かる。

術前に計測した弾性率断層像と、手術により摘出された動脈から作成した計測部位の病理組織画像との比較を試みた。手術により摘出された標本において、弾性率断層像を計測した部位を特定するために、動脈の軸方向の位置は遠位側分岐部からの距離20mmを参照した。さらに、手術中に動脈の前壁の外側に糸を付し、前壁・後壁を区別した。

手術後に作成した後壁に関する病理組織標本（エラスティカーマッソン染色）を図2cに示す。エラスティカーマッソン染色は、膠原線維を青緑に、平滑筋を赤に、弾性線維を黒にそれぞれ染める。図2cにおいて、水色の枠で囲まれた領域を拡大したものを図2eに示す。図2dは、図2bの水色の枠内の超音波ビームに沿って得られた、弾性率の径方向分布を示す。図2eに示した病理組織画像と、対応する図2bの水色の枠で囲まれた領域の弾性率断層像、および図2dの弾性率分布を比較すると、①内腔側の硬い層（図2d中のRa）が膠原線維が増殖した内膜および中膜の一部に、②壁中央部の軟らかい層（図2d中のRb）が中膜

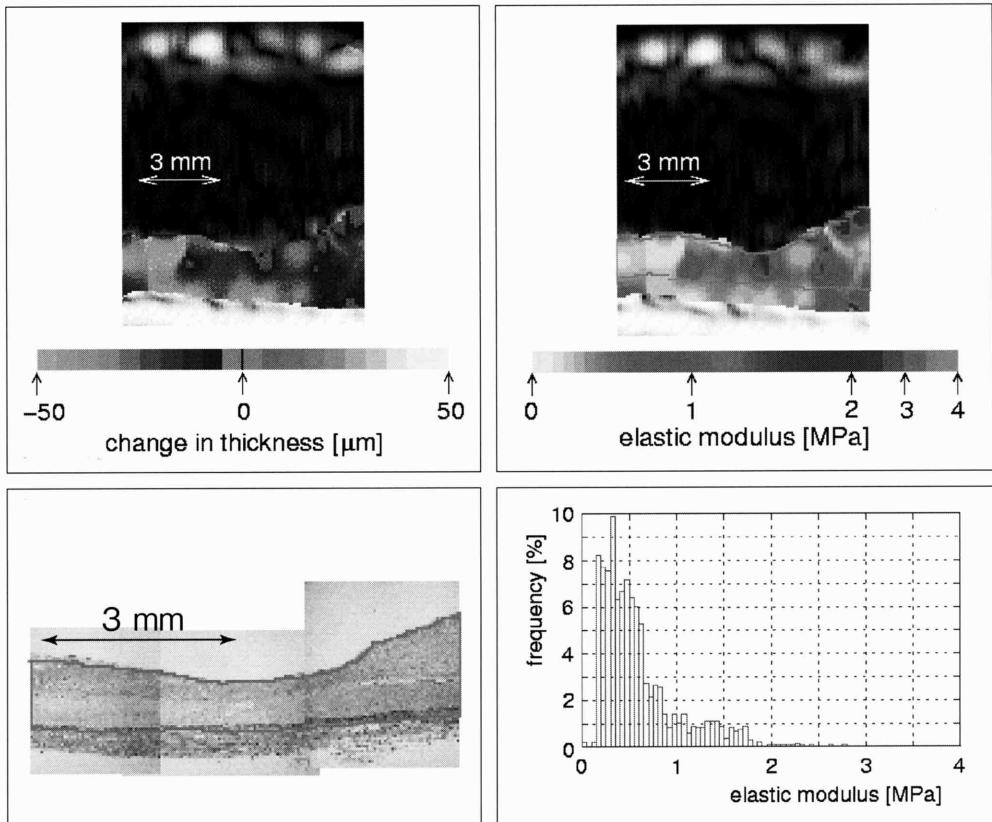


図3 *in vitro*計測の例

a : 動脈壁内局所ごとの厚み変化のイメージ。

b : 弹性率断層像。

c : 病理組織像。

d : bの緑線内の領域の弾性率ヒストグラム (この例ではcの病理組織像を参照して線維組織を同定)。

巻頭カラー参照

図3a | 図3b
図3c | 図3d

の平滑筋が残存している領域に、③外側の硬い層(図2d中のRc)が膠原線維の多い外膜に、それぞれ対応していることが分かる。これらの結果は、弹性率断層像が動脈壁の組織構造に対応することを示している。このように、動脈壁の組織性状と弹性特性との間には密接な関係がある。したがって、動脈壁を構成する各組織の弹性率が既知であれば、非侵襲計測した弹性率断層像から動脈壁の組織性状を推定できる可能性がある。

弹性率ライブラリの作成

塞栓症患者の手術の際に摘出された、動脈硬化性 plaque を含む腸骨動脈8例、大腿動脈10例に関する、*in vitro*実験を行った。*in vitro*実験では、水槽中に摘出血管を固定し、拍動流ポンプにより内腔に拍動圧を印加した。図3は、*in vitro*実験における計測例である¹⁰⁾。図3aは、動脈壁内の微小領域ごとの厚み変化をイメージングしたものである。内圧の上昇により、動脈壁の厚さが減少していることが分かる。この厚みの変化は、内圧変化による歪みに対応するため、同時に計測した

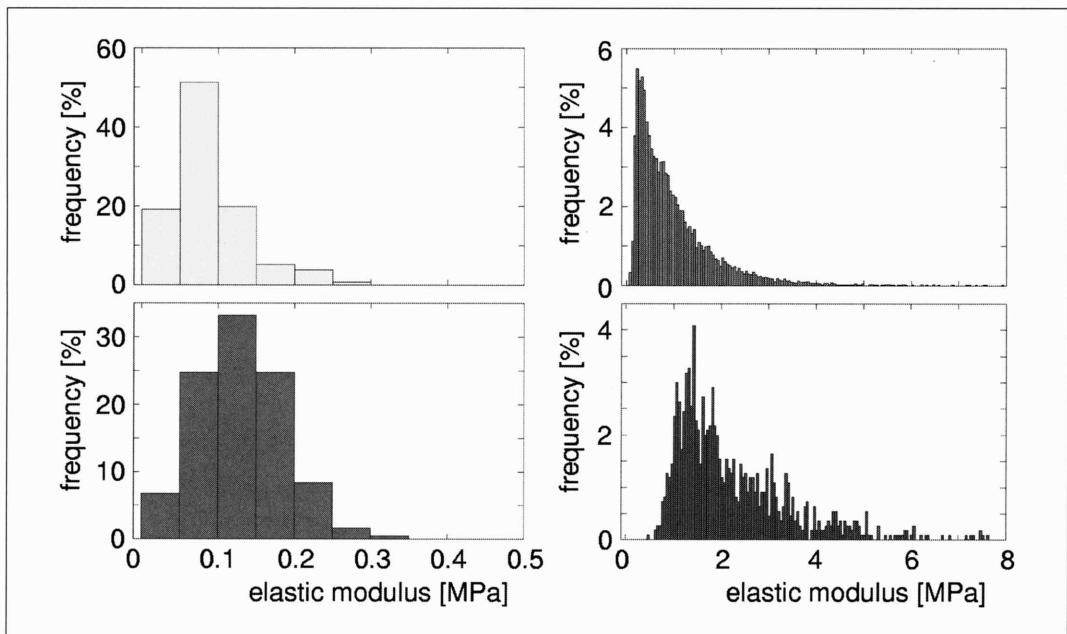


図4 動脈壁内各組織の弾性率分布
a: 脂質。 b: 血栓。 c: 線維組織。 d: 石灰化組織。

図4a | 図4b
図4c | 図4d

内圧を考慮することにより、図3bのように弾性率に関する断層像が得られる。*in vitro*計測終了後、図3cのように計測断面の病理組織像を作成した。図3では、線維化した内中膜領域を線維組織として同定し（図3b、cの緑線内の領域）、線維組織の弾性率分布（弾性率ヒストグラム）として抽出した（図3d）。

同様に、他の17例に関しても計測を行い、脂質、血栓、線維組織、石灰化組織の弾性率ヒストグラムを得た（図4）¹⁰。各々の組織に関する弾性率の平均値と標準偏差は、 $89 \pm 47\text{kPa}$ （脂質）、 $131 \pm 56\text{kPa}$ （血栓）、 $1.0 \pm 1.0\text{MPa}$ （線維組織）、 $2.3 \pm 1.2\text{MPa}$ （石灰化組織）であり、これら弾性率分布を“弾性率ライブラリ”として登録した。

弾性イメージングに基づく 組織性状診断法“電子的染色”

図4に示した脂質、血栓、線維組織、石灰化組

織の弾性率分布（弾性ライブラリ）から分かるように、軟らかい組織（脂質、血栓）と硬い組織（線維組織、石灰化組織）は、計測された弾性率値に閾値を設けるだけで、比較的容易に分類できそうである。しかし、脂質と血栓の弾性率分布が酷似しており、また、線維組織と石灰化組織の弾性率分布に重なりがあるため、これらの組織は弾性率に単純に閾値を設けて分類することは困難である。そのため、われわれは閑心領域内弾性率分布の尤度を用いた組織分類法を提案した¹¹。この手法は、弾性率断層像内のある単一画素の弾性率値のみで分類するのではなく、ある程度の大きさを持った閑心領域内の画素群の弾性率分布に関して尤度（同時確率）を評価することで、脂質と血栓、線維組織と石灰化組織の分類を可能にする方法である。

弾性ライブラリに基づく電子的染色の1例を、図5に示す¹²。図5aと図5bは、それぞれ同一断面の病理組織像と弾性率断層像を示す。図5cは、

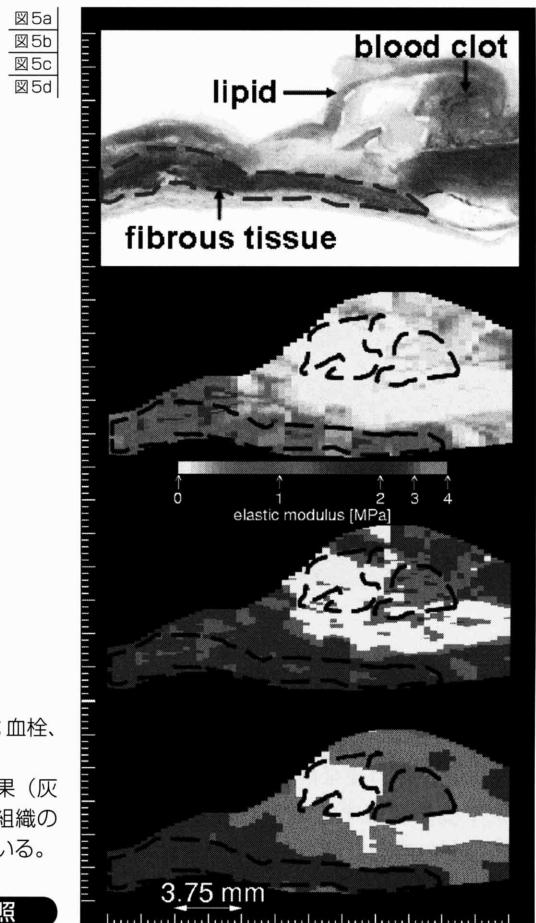


図5 電子的染色の一例

- a : 病理組織像。
 b : 弹性率断層像。
 c : 単一画素ごとの分類 (黄:脂質、赤:血栓、青:線維組織、紫:石灰化組織)。
 d : 画素群の同時確率に基づく分類結果 (灰色は分類不能領域)。脂質、血栓、線維組織の分類結果が病理組織像と良く対応している。

巻頭カラー参照

単一画素ごとに分類を行った結果である。分類結果において脂質、血栓、線維組織、石灰化組織はそれぞれ黄、赤、青、紫に染色した。図5cにおいて、軟らかい組織（脂質、血栓）と硬い組織（線維組織、石灰化組織）はおおよそ分類できているが、図5aから確認できる脂質と血栓の部位において、図5cでは誤分類されている領域が多い。また、線維組織領域においても、石灰化組織と誤分類されている画素が多く存在していることが分かる。図5dは、大きさ5（血管軸方向）×20（径方向）pixel ($1,500\mu\text{m} \times 1,500\mu\text{m}$) の画素群ごとに分類した結果である。画素群の同時確率に基づいて分類を行った方が、単一画素ごとに分類した場

合に比べ、組織弁別能が向上することが分かる。図5dにおいて、脂質、血栓、線維組織と分類された領域は、図5aの病理組織像と良く対応する。図6には、線維組織と石灰化組織を含む例の分類結果を示してあるが、図6dに示されるように、線維組織中の石灰化組織を検出できていることが分かる。図5bおよび図6cに示すような弾性率断層像は、動脈壁の厚み変化の経皮的計測と上腕での血圧計測により非侵襲的に描出可能であり、上述した解析法と組み合わせることで、非侵襲的な組織性状診断が期待できる。